

## Enfermedad periodontal, niveles de proteína C reactiva y su relación con enfermedades cardiovasculares.-

## Periodontal disease, levels of C reactive protein and its relationship with cardiovascular diseases.-

Facultad de Odontología - UNLP  
Calle 50 e/ Av. 1 y 115 La Plata (1900). Bs. As. Argentina.  
drabaudo@yahoo.com.ar  
Financiamiento: Universidad Nacional de La Plata

Sin conflicto de interés

- Baudo, Judith; Tosti, Sonia; Cecho, Analía; Mazzeo, Domingo; Allegratti, Patricia -

### RESUMEN

El proceso inflamatorio inicial de la enfermedad periodontal es caracterizado por un incremento en los niveles de proteína C reactiva y otros marcadores inflamatorios, también se encuentran en las enfermedades cardiovasculares, podría establecerse una asociación entre la periodontitis y episodios donde se agravan las enfermedades cardiovasculares. En esta segunda etapa las muestras de saliva, tomadas al paciente previo al tratamiento periodontal, se inyectaron y se analizaron con un sistema modular Agilent 1100 LC-MSD. La configuración fue: bomba binaria, automuestreador, compartimiento de columna termostaticado, detector de matriz de díodos y detector selectivo de masas utilizando API (electrospray) y APCI (ionización química a presión atmosférica). Se usó una columna de aminoácidos Agilent RP-C18 a 25° C. La fase móvil fue metanol: agua (1:1). El caudal fue de 1 ml / min y el volumen de inyección 5 ml. Los parámetros de MSD fueron: Interfases API y APCI, modos positivo y negativo, rango de masa 50-600 amu (0.5 amu resolución masiva). Se corrió la muestra y se analizaron los productos encontrándose en las 10 primeras estudiadas niveles de proteína C reactiva de 1,0 a 3,9 mg/dL. Se necesita terminar de analizar la muestra y correlacionar los resultados con los parámetros clínicos para poder arribar a conclusiones válidas.

### SUMMARY

The initial inflammatory process of periodontal disease is characterized by an increase in the levels of C-reactive protein and other inflammatory markers, which are also found in cardiovascular diseases, could establish an association between periodontitis and episodes where cardiovascular diseases are aggravated. In this second phase, the saliva samples, taken prior to periodontal treatment patients, were injected and analyzed with a modular system Agilent 1100 LC-MSD. The configuration was: binary pump, auto sampler and detector, temperature-controlled column compartment of matrix of diodes and selective mass detector using API (electrospray) and APCI (atmospheric pressure chemical ionization). Used Agilent RP-C18 column of amino acids at 25° C. The mobile phase was methanol: water (1:1). The flow rate was 1 ml / min and the volume of 5 ml injection. The MSD parameters were: interfaces API and APCI, positive and negative modes, 50-600 amu mass range (0.5 amu mass resolutions). The sample was run and analyzed the products found in the first 10 studied levels of C-reactive protein from 1.0 to 3.9 mg/dL. It is necessary to finish the sample and correlate the results with the clinical parameters.

**Palabras clave:** Enfermedad Periodontal - Enfermedad Cardiovascular - Proteína C Reactiva -

**Key words:** Periodontal Disease - Cardiovascular Disease - Protein C Reactive -

La enfermedad periodontal es una de las enfermedades bucales de mayor prevalencia en el mundo. En los últimos 30 años se ha incrementado, a pesar de la información y los programas de salud bucal que las organizaciones e institutos de salud proporcionan a la comunidad. La gingivitis asociada a placa es aparentemente la más común de las enfermedades periodontales y constituye una respuesta inflamatoria caracterizada por enrojecimiento, edema, sangrado, cambio del contorno del tejido gingival, pérdida del tejido de adaptación del diente e incremento del fluido crevicular. En la enfermedad periodontal la biopelícula microbiana acumulada en la superficie dental y en la porción subgingival es el principal factor etiológico. En el microecosistema del diente y de los tejidos de sostén, un desequilibrio entre los microorganismos, la destrucción tisular y los mecanismos de defensa del huésped provocan el desarrollo de cambios patológicos en el periodonto. Uno de los principales indicadores de la presencia de enfermedad periodontal, es el proceso inflamatorio y como un indicador de éste en otras patologías se ha estudiado la relación de la proteína C reactiva como indicador de la inflamación y de la evolución de algunas enfermedades inflamatorias, entre ellas la periodontitis ya que se puede encontrar en concentraciones arriba de los parámetros normales. En algunos estudios se ha demostrado que la intervención clínica en el tratamiento periodontal disminuye el proceso inflamatorio y con ella la concentración de ésta.

Las asociaciones entre enfermedad periodontal y enfermedad cardiovascular están ligada a los efectos sistémicos de los patrones moleculares asociados con patógenos, como los lipopolisacáridos bacterianos liberados en el sitio de inflamación periodontal, los cuales viajan por el torrente sanguíneo para fijarse al endotelio de la íntima, lo que conduce a la sobreexpresión de moléculas de adhesión por parte de la célula endotelial. Ello permite la fijación y entrada de monocitos al endotelio. Estas interacciones estimulan la unión de los lipopolisacáridos a algunos receptores específicos ubicados en la superficie de los monocitos y macrófagos, y desencadenan la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) y la interleucina-1 (IL-1), que amplifican la respuesta inflamatoria inicial; además, ocasionan disfunción endotelial, mayor infiltración leucocitaria y una rápida proliferación de células musculares lisas, así como todos los elementos característicos del fenómeno aterogénico.

La enfermedad periodontal afecta los tejidos periodontales, es de etiología infecciosa y puede predisponer a enfermedad vascular, principalmente por su carácter inflamatorio crónico y por el gran número de bacilos gramnegativos implicados en su patogenia. Se ha identificado, por lo tanto, como un potencial factor de riesgo de patologías sistémicas, como las enfermedades cardiovasculares. La patología periodontal puede influir directamente e iniciar una reacción autoinmune, que desencadena o aumenta la inflamación sistémica y acelera la progresión de placas ateroscleróticas preexistentes.

El proceso inflamatorio inicial es caracterizado por un incremento en los niveles de proteína C reactiva y otros marcadores inflamatorios, que también se encuentran en las enfermedades cardiovasculares por lo que frecuentemente se establece una asociación entre la enfermedad

periodontal y los episodios en donde se agravan las enfermedades cardiovasculares.

La proteína C reactiva es un reactante de fase aguda en procesos inflamatorios, y es liberada por el hígado en presencia de IL-1, IL-6 y FNT- $\alpha$  en el torrente sanguíneo, las cuales son las mismas citoquinas presentes en la periodontitis. Es así como en los últimos años se ha estudiado la presencia de niveles elevados de proteína C reactiva en pacientes con periodontitis para la valoración del riesgo en diabetes y enfermedades cardiovasculares. A esta molécula proteica se le han adjudicado efectos proinflamatorios y está catalogada actualmente como factor de riesgo cardiovascular por la Asociación Estadounidense del Corazón, no solo como un factor de riesgo marcador, sino como un efector, ya que se ha demostrado que induce inflamación, facilita la aterogénesis y promueve la trombosis.

## Material y Método

Se realizó un estudio transversal con pacientes que concurren a la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de La Plata, con una muestra de 30 individuos enfermos periodontales y con alteraciones cardiovasculares.

Los criterios de inclusión fueron: adultos mayores de 20 años – diagnóstico clínico y radiográfico de periodontitis crónica – pacientes que no hayan recibido tratamiento periodontal – pacientes que tengan al menos un molar y un premolar por cuadrante – pacientes que participen voluntariamente en el estudio con firma del consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con procesos infecciosos en el momento del examen diferentes a enfermedad periodontal, con ulceraciones traumáticas en boca o mucositis, enfermedad reumática, gastritis o úlcera, pacientes que reciban terapia antibiótica o con corticoesteroides, pacientes que hayan recibido terapia periodontal en los últimos seis meses, pacientes depresivos y mujeres en tratamiento de remplazo hormonal.

Se caracterizó la muestra de acuerdo a las variables: sangrado al sondaje y profundidad de la bolsa.

En la primera etapa del proyecto a todos los integrantes de la muestra se les hizo conocer y firmar el consentimiento informado, previa aprobación del Comité de Bioética. Se les realizó historia clínica, seriada periapical, índice de placa de Sillness y Löe y medición de la profundidad de la bolsa periodontal. Se tomó la muestra de saliva para el estudio de la degradación fotoquímica de la proteína C reactiva y elección de un producto de degradación adecuado para su seguimiento.

En esta segunda etapa las muestras de saliva, tomadas a los pacientes previos al tratamiento periodontal, se inyectaron y se analizaron con un sistema modular Agilent 1100 LC-MSD. La configuración fue: bomba binaria, automuestreador, compartimiento de columna termostatazado, detector de matriz de diodos y detector selectivo de masas utilizando API (electrospray) y APCI (ionización química a presión atmosférica). Se usó una columna de aminoácidos Agilent RP-C18 a 25° C. La fase móvil fue metanol: agua (1:1). El caudal fue de 1 ml / min y el volumen de inyección 5 ml. Los parámetros de MSD fueron: interfases API y APCI, modos positivo y negativo, rango de masa 50-600 amu (0.5 amu resolución masiva).

## Resultados

En la primera etapa se conformó la muestra con 30 individuos, 70% (21) varones y 30% (9) mujeres con una edad promedio de 42 años. Los resultados obtenidos del índice de placa fueron moderados en el 77% (23) y severos en el 23%. (Fig. 1) (7). El registro de movilidad dentaria grado 1 en el 73% (22) con bolsas de 4 mm y sangrado al sondaje y grado 2 en el 27% (8) con bolsas mayores de 4 mm y sangrado al sondaje. (Fig. 2) Se realizó la muestra de saliva y se estudió la degradación fotoquímica de la proteína C reactiva para elegir un producto de degradación adecuado para su seguimiento con el método analítico seleccionado. Se corrió la muestra y se analizaron los productos encontrándose en las 10 primeras estudiadas niveles de proteína C reactiva de 1,0 a 3,9 mg/dL. (Fig. 3)

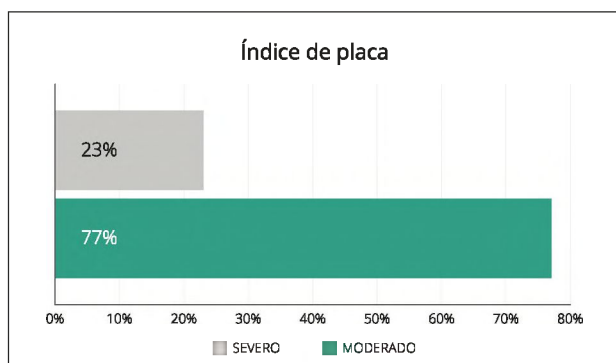


Figura 1. Índice de placa de Sillness y Loe.

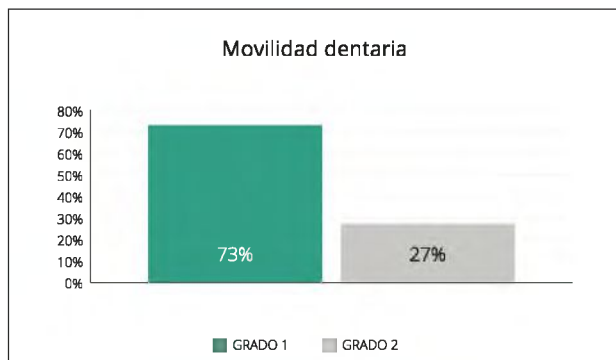


Figura 2. Registro de movilidad dentaria.

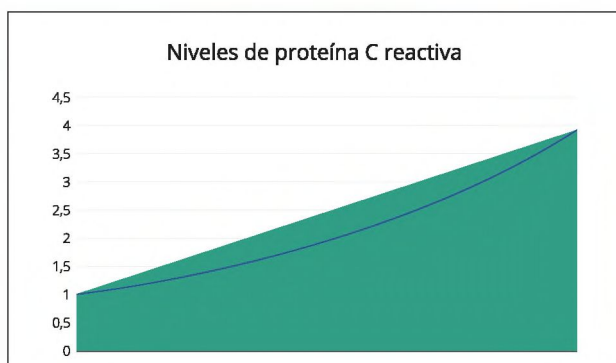


Figura 3. Niveles de proteína C reactiva de las primeras 10 muestras.

## Discusión

Holtfreter y cols. (2013) realizaron cuantificaron la proteína C reactiva en un estudio de casos y controles, encontrando que los niveles de proteína C reactiva fueron significativamente mayores en los pacientes con periodontitis en comparación con los controles, lo que es significativo del

papel que el proceso inflamatorio local induce sobre la respuesta de fase aguda a nivel sistémico.

La aterosclerosis, principal causa de enfermedad coronaria, es una enfermedad inflamatoria en la cual los mecanismos inmunitarios interactúan con los factores de riesgo convencionales para iniciar, propagar y activar las lesiones del árbol coronario y demás arterias.

Recientemente la American Heart Association publicó una declaración de Lockhart y cols. (2012), en donde afirma que existe evidencia para creer que los tratamientos periodontales reducen la inflamación sistémica y la disfunción del endotelio, mejorando la condición sistémica.

En estudios recientes, se ha sugerido que la enfermedad periodontal aumenta el riesgo de enfermedad aterotrombótica, el mecanismo es en gran parte desconocido, Maekawa y cols. (2011), en un modelo experimental de ratón con enfermedad arteriosclerótica e infectados con microorganismos relacionados con la periodontitis, demostraron que la infección periodontal en sí no causa la arterioesclerosis, sino que la acelera mediante la inducción de inflamación sistémica y la inducción de alteraciones del metabolismo de los lípidos contribuyendo al desarrollo de la enfermedad coronaria. Asimismo, utilizando modelos experimentales con animales infectados con patógenos periodontales, se observó la formación de placas ateromatosas y un incremento en los marcadores de inflamación sistémica.

## Conclusiones

Se necesita terminar de analizar la muestra y correlacionar los resultados con los parámetros clínicos para poder arribar a conclusiones válidas, los resultados encontrados hasta el momento permiten sugerir que los valores de proteína C reactiva encontrada en las primeras muestras analizadas corresponde a grupo de riesgo entre moderado y alto.

## Bibliografía

1. Penumarthy S, Penmetsa GS, Mannem S. Assesment of serum levels of triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol in periodontitis patients. *Journal of Thehar University of medical sciences*. 2013; 17(1): p. 30-35
2. Galván E, Noguero B. *Patología periodontal y cardiovascular, su interrelación e implicaciones para la salud*. 1a ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2011
3. Barriga AG et al. El laboratorio y las muestras de saliva. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab* 2016; 63 (1): 13-18
4. Holtfreter B, Empen K, Glaser S, Lorbeer R, Volzke H, Ewert R. Periodontitis is associated with endothelial dysfunction in a general population: a cross-sectional study. *Plos one*. 2013; 8(12): p. 1-10.
5. Lockhart PB, Bolger AF, Papapanou PN, et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 2520-2544
6. Maekawa T, Kufer TA, Schulze-Lefert P. NLR functions in plant and animal immune systems: so far and yet so close. *Nat Immunol*. 2011 Aug 18;12(9):817-26. doi: 10.1038/ni.2083.